

Bohár Zsuzsanna¹–Fülöp Ferenc²–Dékány Imre³–Toldi József^{1,4}– Vécsei László^{1,5}

¹ MTA–SZTE Idegtudományi Kutatócsoport

² SZTE GYTK Gyógyszerkémiai Intézet és MTA–SZTE Sztereokémiai Kutatócsoport

³ SZTE ÁOK Orvosi Vegytani Intézet és MTA–SZTE Szupramolekuláris és Nanoszerkezetű Anyagok Kutatócsoport

⁴ SZTE TTIK Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Tanszék

⁵ SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika

zsuzsanna.bohar@gmail.com | fulop@pharm.u-szeged.hu | i.dekany@chem.u-szeged.hu | toldi@bio.u-szeged.hu | vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu

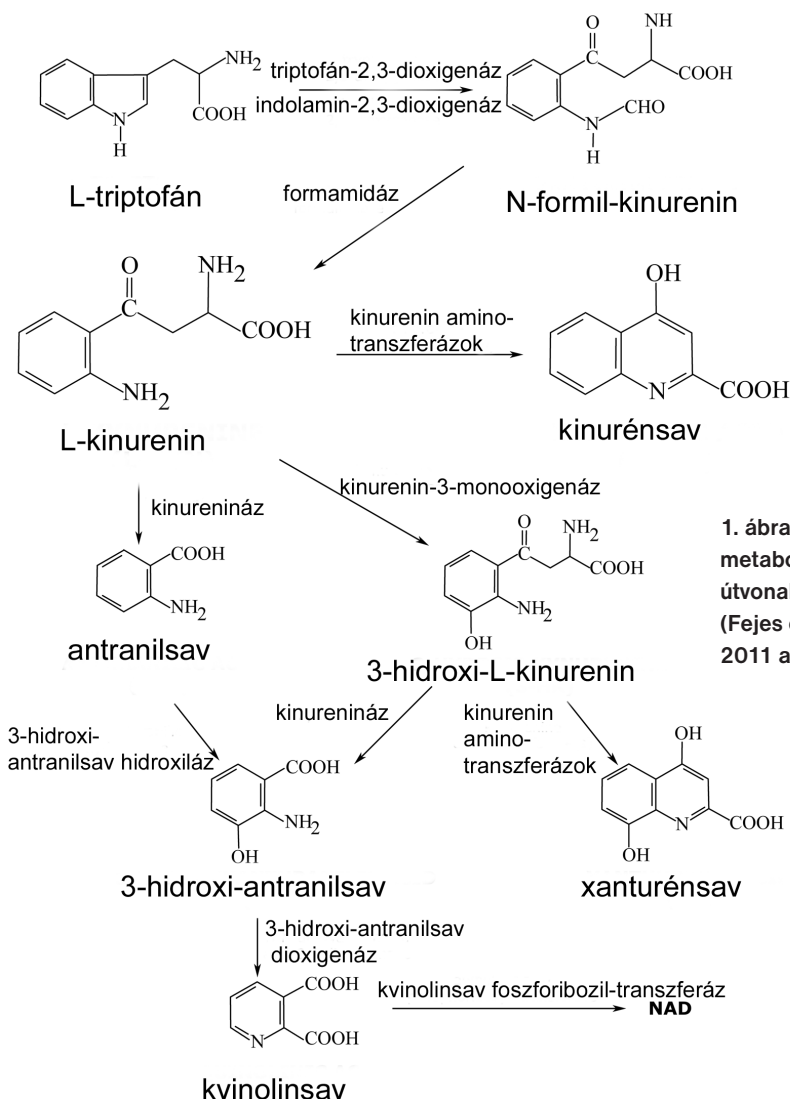
A kinureninek és analógjaik: új terápiás célpontok idegrendszeri betegségekben

Napjainkban intenzív érdeklődés tárgyát képezi a triptofán fő metabolikus útvonalából, a kinurenin útvonalból származó, idegrendszeri hatásokkal bíró köztitermékek vizsgálata. Munkánkban a kinureninek idegrendszeri betegségekben betöltött szerepét kívánjuk röviden összefoglalni, továbbá áttekintjük a vegyületek nyújtotta eddigi kísérletes eredményeket és terápiás lehetőségeket.

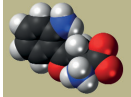
A triptofán mellett, hogy esszenciális aminosavként a szervezet fehérjéinek építőköve, számos más metabolikus folyamatban is kiindulási vegyület. Triptofánból képződik a fontos transzmitter szerepet betöltő szerotonin, de a központi idegrendszerben a triptofán 95%-a a kinurenin útvonalon keresztül metabolizálódik [1], amelynek végterméke a nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD⁺) és a nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (NADP⁺). A kinurenin metabolizmus napjainkban intenzív kutatások tárgyát képezi, mivel több idegrendszeri betegség kialakulásában is felmerült a szerepe.

A kinurenin metabolizmus

A kinurenin útvonal első lépéseként felnyílik a triptofán indolgyűrűje, az indolamin-2,3-dioxigenáz vagy a triptofán-2,3-dioxigenáz enzimek segítségével. A reakció



1. ábra. A triptofán metabolikus útvonala (Fejes és mtsai, 2011 alapján [2])



eredménye az N-formil-kinurenin, amely a formamidáz enzim segítségével L-kinureninné (L-KYN) alakul tovább. Az L-KYN központi szerepet játszik ebben az útvonalban, belőle három irányban mehetnek tovább a folyamatok. A kinurenináz enzim segítségével antranilsav, majd kvinolinsav (piridin-2,3-dikarbonsav, QUIN) képződik, amiből az anyagcsere-folyamat végén NAD^+ jön létre. A második útvonalon az L-kinureninből a kinurenin aminotranszferázok (KAT) irreverzibilis transzaminációval kinurénsavat (4-hidroxi-kinolin-2-karbonsav, KYNA) állítanak elő, míg a harmadik útvonalon a kinurenin-monooxigenáz enzim segítségével előbb 3-hidroxi-L-kinurenin (3-HK), majd KAT segítségével xanturénsav képződik (1. ábra).

A kinureninek hatásai

A kinurenin útvonal köztitermékei közül több vegyület is képes a neuronok működését befolyásolni, neuroaktív tulajdonságokkal rendelkezik. Ilyen vegyület a KYNA, a QUIN és a 3-HK, amelyeket együttesen „kinurenineknek” neveznek.

A KYNA ezek közül talán a legfontosabb, mivel máig ez az egyetlen ismert endogén glutamát receptor antagonistája. Több receptor típuson is bizonyították hatását. A KYNA kompetitív antagonistaként viselkedik az NMDA receptorok glicin koagonista helyéhez kötődve [3], ezáltal képes befolyásolni az idegi jelátvitelben kitüntetett szerepet betöltő receptorok működését. Ezen felül gyenge antagonistája hatása van a kainát és az AMPA típusú glutamát receptorokon is. Azonban érdekes módon az AMPA receptorokon alacsony koncentrációban serkentő hatása van, és csak magasabb (mikromoláris) koncentrációban rendelkezik gátló hatással. A KYNA az $\alpha 7$ nikotinos acetilkolin receptorokon ($\alpha 7\text{nAChR}$) is gátló hatást fejt ki, ezáltal nemcsak a már felszabadult glutamát effektusát, de magát a glutamát felszabadulását is képes befolyásolni [4]. Valószínűleg a glutamát és $\alpha 7\text{nAChR}$ receptorok gátlásán keresztül is képes az excitotoxikus állapotok következtében kialakuló neuronpusztulás megelőzésére, neuroprotekcióna.

A QUIN az NMDA receptorokon agonista hatást fejt ki [5], valamint toxikus szabadgyökök képződését okozza [6], növelve ezzel az excitotoxikus károsodás mértékét.

A 3-HK szintén szabadgyök-képző vegyület, és ezáltal toxikus hatású, de az immunfolyamatok szabályozásában is szerepet játszik [7].

Kinureninek idegrendszeri betegségeiben

Több idegrendszeri betegség esetén is felmerült, hogy a kinurenin rendszernek szerepe lehet az adott kórkép kialakulásában. Az Alzheimer-kór krónikus neurodegeneratív betegség. Fő tünete az egyre súlyosbodó demencia, amelyet a neuronok pusztulása okoz. Kimutatták, hogy a KYNA szintje csökken Alzheimer-kórban szenvedő betegek vérében és agy-gerincvelői folyadékában, de megemelkedik a betegek striátumában [8].

Huntington-kór esetén, amely autoszomális dominánsan öröklődő neurodegeneratív betegség, csökkent KYNA-szintet mértek a betegek agykérgében, striátumában és agy-gerincvelői folyadékában, valamint emelkedést mutattak ki a 3-HK szintjében [9].

A QUIN agykamrába juttatva egerekben rohamokat indukál [10], valamint a striátumba injektálva képes a Huntington-kór tüneteit modellezni [11].

Ezek alapján valószínűsíthető, hogy több idegrendszeri betegség kialakulásában szerepet játszhat a kinurenin rendszer, illetve a KYNA és a QUIN arányának eltolódása. Nem meglepő tehát, hogy a kinurenin rendszer, az egyes metabolitok mennyiségének befolyásolásának lehetősége számos betegség terápiás célpontjaként felmerült.

A kinurenin útvonal módosításának lehetőségei

A beavatkozások célja a neuroprotektív KYNA hatásainak irányába eltolni a folyamatokat.

A KYNA poláros struktúrájának köszönhetően csak igen kis mennyiségben képes átmenni a vér-agy gáton [12], ezért terápiás célokra való alkalmazása nem kivitelezhető.

Kísérletes körülmények között kedvező eredmények születtek a KYNA előanyagának, az L-KYN-nek és egy, a KYNA agyból való kiürülését gátló anyagnak, a probenecidnek kombinált alkalmazásából. Az L-KYN a KYNA-val ellentétben könnyen átjut a vér-agy gáton a neutrális aminosav-transzporterek segítségével. Probeneciddel kombinálva képes a kinurénsav szintjét az agyban jelentősen növelni [13, 14]. A pentiléntetrazol egy γ -amino-vajsav A receptorhoz (GABAA) kötődő vegyület, amely epilepsziás rohamokat indukál kísérleti állatokban, így az epilepszia kísérletes modellezésére alkalmazzák. Ebben a modell-

ben az L-KYN-probenecid kombináció képes volt megelőzni az epileptiform rohamok kialakulását és jelentősen csökkentette az állatok halálozását is [15].

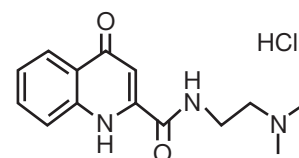
A migrén szintén sokakat érintő megbetegedés, amelynek kialakulásában bizonyítottan fontos szerepet játszik a főként a hámosztatú agyideg (nervus trigeminus) által beidegzett trigemino-vascularis rendszer. A migrén modellezésére alkalmazott egyik kísérletes modell a trigeminális ganglion elektromos ingerlése, amely során a trigeminális rendszer neuronjai aktiválódnak. Az L-KYN-probenecid kombinált kezelése képes volt az elektromos ingerlés hatására létrejövő aktiváció mértékét csökkenteni [16].

Az agyi KYNA-szint emelésének egy közvetlen módja a triptofán metabolizmusának kinurénsav irányába való eltolása. E célból számos enzim inhibitor fejlesztettek, amelyek a kinurenin-monooxigenáz, kinurenináz és a 3-hidroxi-antranilsav oxidáz enzimek működésének befolyásolását célozták [9].

A harmadik kutatás-fejlesztési irány a KYNA analógjainak előállítás, vizsgálata.

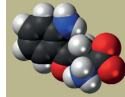
Korábbi tanulmányokból ismert, hogy a KYNA halogénezett származékainak, mint a 7-klórkinurénsav és az 5,7-diklórkinurénsav, NMDA antagonistá potenciálja magasabb a KYNA-nál [17]. A 7-klórkinurénsav előanyaga, a 4-klórkinurenin sikeresnek bizonyult fázis I-es klinikai vizsgálatban.

A Szegedi Tudományegyetemen több éve folynak kutatások különböző KYNA-analógokkal. A vizsgálatok fő célja a KYNA-nál jobb penetranciájú, vízoldható és jó biológiai hozzáféréssű vegyület előállítása. A KYNA 4-es szénatomján lévő hidroxilcsoportja és a 2-es szénatomon lévő karboxil-



2. ábra. Az N-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-oxo-1H-kinolin-2-karboxamid-hidroklorid (KYNA-A) szerkezeti képlete

csoport kínál kézenfekvő módosítási lehetőségeket észter- vagy amidvegyületek irányába. Az utóbbi években olyan KYNA-amidok szintézise zajlott, amelyek rendelkeznek a fent említett, KYNA-nál kedvezőbb tulajdonságokkal [18–20]. Ezek közül az N-(2-N,N-dimetilaminoetil)-4-oxo-1H-kinolin-2-karboxamid-hidroklorid (KYNA-A, 2. ábra) nevű vegyület kiemelkedően jó tulajdonságokkal rendelkezik.



Elektrofiziológiai vizsgálatokban a KYNA-A a KYNA-hoz hasonlóan viselkedett, azonban az eredmények arra utalnak, hogy a vér-agy gáton való átjutása jobb, mint a KYNA-é [21].

A KYNA-A neuroprotektív hatásokat mutatott a stroke következtében kialakuló ischémiás folyamatok modellezésére alkalmas négyér-elzárásos modellben. Ebben a modellben patkányok mindkét oldali arteria carotis communisát és arteria vertebralisát elzárják a véráram elől, ezáltal teljes agyi oxigénhiányt váltanak ki. Az így előidézett állapot jól modellezi a stroke következtében kialakuló változásokat, az excitotoxicitást és oxidatív stressz következtében megfigyelhető sejtpusztulást. A sejtpusztulás csökkentése alapvető fontosságú humán vonatkozásban, mivel minél kevesebb sejt károsodik, annál kevesebb tünete marad vissza a betegnek a szélütés után. A KYNA-A képes volt csökkenteni a sejtpusztulást, valamint az agyi jelátviteli folyamatok károsodásának mértékét is [22].

A migrén nitroglicerinnel indukálta modelljében a KYNA-A csökkentette a c-Fos protein és a neuronális nitrogén-monoxid szintáz enzim szintjét. [23, 24]. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a KYNA-A képes mérsékelni a trigeminális rendszer aktiválódását és szenzitizációját, amely folyamatok a migrénes fejfájás kialakulásában is fontos szerepet játszanak.

A Huntington-kór egyik állatmodelljében a KYNA-A szignifikánsan megnövelte az állatok túlélését és javította motoros teljesítményüket is [25]. Erre a betegségre napjainkban még nem áll rendelkezésre gyógy mód, így minden, a tüneteket mérséklő és a betegek életét esetlegesen meghosszabbító terápiás lehetőség nagy figyelmet érdemel.

A glutamáterg rendszerre ható vegyületek, gyógyszerek kapcsán az alkalmazhatóságnak gyakran gátat szab súlyos mellékhatások megjelenése. Ezért megvizsgálták, hogy a KYNA-A milyen hatással van a tanulási és memória folyamatokra. A KYNA-A azon dózisa, amely neuroprotektívnek bizonyult, nem rontotta a kísérleti állatok teljesítményét a magatartási tesztekben [26]. A KYNA molekulák beépíthetők 10–20 nm átmérőjű micelláris rendszerekbe, illetve 100–200 nm átmérőjű mag-héj szerkezetű nanokapszulákba. Ezek a rendszerek fiziológiai körülmények között stabilak és az *in vitro*, illetve *in vivo* előkísérletek szerint képesek áthatolni a vér-agy gáton [27].

A fentiekben részletezett kísérleti ered-

mények arra utalnak, hogy a KYNA amid-analógjainak fejlesztése terápiás lehetőséget nyújthat számos idegrendszeri betegség kezelésében, ezért tervezzük a KYNA-A és más újonnan szintetizált KYNA-származékok tesztelését.



IRODALOM

- [1] H. Wolf, Scand J Clin Lab Invest Suppl. (1974) 136, 1.
- [2] A. Fejes, Á. Párdutz, J. Toldi, L. Vécsei, Curr Neuropharmacol. (2011) 9, 376.
- [3] M. Kessler, T. Terramani, G. Lynch, M. Baudry, J Neurochem. (1989) 52, 1319.
- [4] C. Hilmas, E.F. Pereira, M. Alkondon, A. Rassoulpour, R. Schwarcz, E.X. Albuquerque, J Neurosci. (2001) 21, 7463.
- [5] T.W. Stone, M.N. Perkins, Eur J Pharmacol. (1981) 72, 411.
- [6] C. Rios, A. Santamaria, Neurochem Res. (1991) 16, 1139.
- [7] P. Terness, T.M. Bauer, L. Rose, C. Dufter, A. Watzlik, H. Simon, G. Opelz, J Exp Med. (2002) 196, 447.
- [8] H. Baran, K. Jellinger, L. Deceke, J Neural Transm. (1999) 106, 165.
- [9] L. Vécsei, L. Szalárdy, F. Fülöp, J. Toldi, Nat Rev Drug Discov. (2013) 12, 64.
- [10] I.P. Lapin, J Neural Transm. (1978) 42, 37.
- [11] M.F. Beal, N.W. Kowall, D.W. Ellison, M.F. Mazurek, K.J. Swartz, J.B. Martin, Nature. (1986) 321, 168.
- [12] S. Fukui, R. Schwarcz, S.I. Rapoport, Y. Takada, Q.R. Smith, J Neurochem. (1991) 56, 2007.
- [13] V. Chauvel, E. Vámos, Á. Párdutz, L. Vécsei, J. Schoenen, S. Multon, Exp Neurol. (2012) 236, 207.
- [14] E. Vámos, Á. Párdutz, H. Varga, Z. Bohár, J. Tajti, F. Fülöp, J. Toldi, L. Vécsei, Neuropharmacology. (2009) 57, 425.
- [15] H. Németh, H. Robotka, Z. Kis, E. Rózsa, T. Janáky, C. Somlai, M. Marosi, T. Farkas, J. Toldi, L. Vécsei, Neuropharmacology. (2004) 47, 916.
- [16] E. Knyihár-Csillik, J. Toldi, B. Krisztin-Péva, Z. Chadaide, H. Németh, R. Fenyő, L. Vécsei, Neurosci Lett. (2007) 418, 122.
- [17] J.A. Kemp, A.C. Foster, P.D. Leeson, T. Priestley, R. Tridgett, L.L. Iversen, G.N. Woodruff, Proc Natl Acad Sci U S A. (1988) 85, 6547.
- [18] F. Fülöp, I. Szatmári, J. Toldi, L. Vécsei, J Neural Transm. (2012) 119, 109.
- [19] F. Fülöp, I. Szatmári, E. Vámos, D. Zádori, J. Toldi, L. Vécsei, Curr Med Chem. (2009) 16, 4828.
- [20] K. Nagy, I. Plangár, B. Tuka, L. Gellért, D. Varga, I. Demeter, T. Farkas, Z. Kis, M. Marosi, D. Zádori, P. Klivényi, F. Fülöp, I. Szatmári, L. Vécsei, J. Toldi, Bioorg Med Chem. (2011) 19, 7590.

- [21] M. Marosi, D. Nagy, T. Farkas, Z. Kis, E. Rózsa, H. Robotka, F. Fülöp, L. Vécsei, J. Toldi, J Neural Transm. (2010) 117, 183.
- [22] L. Gellért, J. Fuzik, A. Göblös, K. Sárközi, M. Marosi, Z. Kis, T. Farkas, I. Szatmári, F. Fülöp, L. Vécsei, J. Toldi, Eur J Pharmacol. (2011) 667, 182.
- [23] E. Knyihár-Csillik, A. Mihály, B. Krisztin-Péva, H. Robotka, I. Szatmári, F. Fülöp, J. Toldi, B. Csillik, L. Vécsei, Neurosci Res. (2008) 61, 429.
- [24] E. Vámos, A. Fejes, J. Koch, J. Tajti, F. Fülöp, J. Toldi, Á. Párdutz, L. Vécsei, Headache. (2010) 50, 834.
- [25] D. Zádori, G. Nyíri, A. Szőnyi, I. Szatmári, F. Fülöp, J. Toldi, T.F. Freund, L. Vécsei, P. Klivényi, J Neural Transm. (2011) 118, 865.
- [26] L. Gellért, D. Varga, M. Ruszka, J. Toldi, T. Farkas, I. Szatmári, F. Fülöp, L. Vécsei, Z. Kis, J Neural Transm. (2012) 119, 165.
- [27] V. Hornok, T. Bujdosó, J. Toldi, K. Nagy, I. Demeter, C. Fazakas, I. Krizbai, L. Vécsei, I. Dékány, J Neural Transm. (2012) 119, 115.

ÖSSZEFOGLALÁS

Bohár Zsuzsanna, Fülöp Ferenc, Dékány Imre, Toldi József, Vécsei László:

A kinureninek és analógjaik: új terápiás célpontok idegrendszeri betegségekben

A kinurénsav, a kvinolinsav és a 3-hidroxi-L-kinurenin, összefoglaló néven a kinureninek a triptofán metabolikus útvonalának közteiterek. Neuroaktív tulajdonságokkal rendelkező vegyületek, szerepük több idegrendszeri betegség kialakulásában is felmerült. A kinurénsav az egyetlen ismert endogén glutamát receptor antagonist, valamint neuroprotektív tulajdonságokkal rendelkezik. Vér-agy gáton való kismértékű átjutása alkalmazhatóságának gátat szab, ezért a kutatások iránya a kinurénsavval megegyező hatású, de jobb penetranciájú anyagok felé fordult. Az újonnan szintetizált N-(2-N-dimetilaminoetil)-4-oxo-1H-kinolin-2-karbox-amid-hidroklid neuroprotektívnek bizonyult számos idegrendszeri betegség modelljében. A kinurénsav-analógokkal végzett kísérleti eredmények arra utalnak, hogy ezek a vegyületek új terápiás célpontot jelenthetnek ezeknek a betegségek kezelésében.



Pályázati felhívás középiskolásoknak

A **Nanopaprika** esszé- és rajzpályázatot hirdet középiskolásoknak „Megvalósult álmok?” – **nanotechnológia a hétköznapiakban** címmel.

A pályázat két kategóriában zajlik: I. kategória: 14–16 évesek, II. kategória: 17–18 évesek.

A nanopályázat témái:

1. Nanotechnológiával kapcsolatos, szabadon választott témájú esszé.

Terjedelem: az I. kategóriában legalább 3 gépelt oldal, a II. kategóriában legalább 5 gépelt oldal.

2. Rajzpályázat

A rajzokat és a szöveges pályázatokat elektronikus formában várjuk **2013. november 4-ig**. A munkákat felkért szakmai zsűri értékeli, kategóriánként a legjobbnak ítélt első három helyezett könyvtalomban részesül. A legnívósabb pályamunkákat feltöltjük a weboldalra.

Jelentkezési lap és további információ: editor@nanopaprika.eu